Clarithromycin Labatec® i.v.

LABATEC PHARMA

Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments®

OEMéd

Composition

Principe actif: Clarithromycine (sous forme de lactobionate).

Excipients : Acide lactobionique.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Poudre pour fabrication d'une solution pour perfusion, 500 mg de Clarithromycine par flacon perforable.

Indications/Possibilités d'emploi

Clarithromycine Labatec i.v. est généralement indiqué pour le traitement des infections dues à des germes sensibles à la Clarithromycine, telles que pneumonies sévères, requérant un traitement parentéral. Pour l'instant, l'efficacité en cas de Legionellose sévère n'a pas été démontrée par des études cliniques.

Au vu de l'expérience acquise avec la Clarithromycine orale, Clarithromycine Labatec i.v. est aussi généralement indiqué pour le traitement des infections respiratoires hautes et basses et infections de la peau et des parties molles quand un traitement parentéral est nécessaire.

Ces indications ne sont toutefois pas encore parfaitement attestées par des essais cliniques menés avec la forme parentérale.

Il convient de respecter les recommandations officielles concernant une utilisation appropriée des antibiotiques, en particulier les recommandations d'utilisation visant à une limitation de l'augmentation du nombre des résistances.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement parentéral doit durer au maximum 5 jours.

Posologie usuelle

La posologie recommandée de Clarithromycine Labatec i.v. est de 500 mg 2 fois par jour.

Les solutions dûment diluées (250 ml) doivent être perfusées en l'espace d'une heure. Ne pas injecter directement la solution mère!

Il faut passer le plus rapidement possible à un traitement oral.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale grave (clearance de la créatinine <30 ml/min), il faut réduire la dose de moitié (250 mg 2 fois par jour).

Le traitement doit durer au maximum 5 jours. La durée totale de traitement (i.v. et oral) ne doit pas excéder 14 jours en cas d'insuffisance rénale.

Utilisation chez l'enfant

Pour l'instant, on n'a pas encore d'informations concernant l'utilisation de Clarithromycine Labatec i.v. chez l'enfant.

En pédiatrie, la posologie orale de Clarithromycine est de 15 mg/kg/jour, en deux prises (dose maximale 1000 mg).

Contre-indications

Ne pas administrer Clarithromycine Labatec i.v. en cas d'hypersensibilité connue aux macrolides.

Normalement, la Clarithromycine ne traverse pas la barrière hématoencéphalique; Clarithromycine Labatec i.v. n'est donc pas indiqué en cas d'infection du système nerveux central.

L'administration simultanée de Clarithromycine avec de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de la terfénadine ainsi que de l'ergotamine ou de la dihydroergotamine est contre-indiquée (voir «Interactions»).

Chez les patients présentant une limitation de la fonction rénale, la Clarithromycine ne doit pas être administrée concomitamment à la colchicine (voir «Interactions»).

Mises en garde et précautions

Comme la Clarithromycine est essentiellement éliminée par le foie, il faut assurer une surveillance soigneuse en cas de perturbation grave de la fonction hépatique. En cas d'altération grave de la fonction rénale, il faut, le cas échéant, ajuster la posologie (voir aussi «Posologie/Mode d'emploi»).

On a rapporté des cas de patients chez lesquels une myasthénie grave a empiré dans le cadre du traitement à la Clarithromycine.

Comme avec les autres antibiotiques, un traitement prolongé peut favoriser la prolifération de germes et champignons non sensibles.
S'il apparaît une telle surinfection, il faut immédiatement mettre en oeuvre un traitement adéquat.

L'apparition d'une colite pseudomembraneuse a été rapportée lors de l'emploi de pratiquement tous les antibiotiques, y compris les macrolides; la sévérité des cas peut varier de minime à très grave (mettant en jeu le pronostic vital).

Un traitement aux antibiotiques influence la flore intestinale normale, ce qui peut entraîner une prolifération excessive de C. difficile.
Sous presque tout antibiotique, dont la Clarithromycine, des diarrhées associées à Clostridium difficile (DACD) ont été rapportées. Le degré de sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite à issue fatale.
La possibilité d'une DACD doit être considérée chez tout patient souffrant de diarrhée après un traitement aux antibiotiques. Une évaluation soigneuse de l'histoire médicale est nécessaire, étant donné qu'il existe des rapports de DACD survenues plus de 2 mois après l'administration de l'antibiotique.

L'apparition d'une diarrhée sévère et durable pendant ou après un traitement par Clarithromycine Labatec i.v. peut traduire une colite pseudomembraneuse.
Dans un tel cas, il faut immédiatement arrêter l'administration de Clarithromycine Labatec i.v. et entreprendre un traitement approprié.

Les agents inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués.

Une résistance croisée entre la Clarithromycine et d'autres macrolides est possible.

La prudence est de mise en cas d'administration simultanée de triazolam et de midazolam (voir «Interactions»).

Enfants: On n'a pas encore d'informations concernant l'utilisation de Clarithromycine Labatec i.v. chez l'enfant.

La Clarithromycine est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4, connu pour métaboliser de nombreux médicaments. Une prudence particulière est de mise lors de l'administration concomitante de médicaments dont le métabolisme passe par l'isoenzyme 3A4 et dont les effets indésirables peuvent être sérieux lorsque leurs taux plasmatiques sont élevés. Des contrôles du dosage plasmatique sont éventuellement à prévoir durant le traitement (voir entre autres sous «Contre-indications» et «Interactions»).

L'administration concomitante de Clarithromycine et de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par l'isoenzyme 3A4, comme la Clarithromycine, doit être réservée à des situations exceptionnelles fondées (voir «Contre-indications»).

Dans le cadre de la surveillance post-marketing, une toxicité liée à la colchicine a été rapportée lors de l'administration concomitante de Clarithromycine et de colchicine; cette toxicité touche particulièrement les patients âgés et les patients insuffisants rénaux. Des cas de décès ont été notifiés pour quelques-uns de ces patients (voir «Interactions»).

Interactions

Interactions observées

Cisapride, pimozide, terfénadine
Les taux sériques de ces substances sont plus élevés lors de l'utilisation simultanée de Clarithromycine, ce qui peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et des arythmies, y compris tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointe.
C'est pourquoi l'association de cisapride, pimozide ou terfénadine et de Clarithromycine est contre-indiquée (voir aussi «Contre-indications»).

Ergotamine, dihydroergotamine
En cas de traitement associant l'érythromycine ou la Clarithromycine à l'ergotamine ou à la dihydroergotamine, on a observé chez certains patients une toxicité aiguë de l'ergotamine, caractérisée par des vasospasmes périphériques sévères, des dysesthésies, une ischémie des extrémités et d'autres tissus, incluant le système nerveux central. L'administration de Clarithromycine en association avec ces médicaments est donc contre-indiquée (voir également «Contre-indications»).

Comme l'érythromycine et d'autres macrolides, la Clarithromycine inhibe certaines enzymes cytochrome-P450-dépendantes de la famille 3A. Lors de l'administration simultanée de substrats de cet

isoenzyme, les interactions fondées sur le CYP3A suivantes avec des préparations d'érythromycine ou avec la clarithromicine ont été observées, dans le cadre de la surveillance post-marketing.

L'administration simultanée de Clarithromycine avec des substances inhibant plus fortement encore l'isoenzyme CYP3A4 peut entraîner une diminution du métabolisme de la Clarithromycine (voir «Ritonavir»).

Interaction au niveau du CYP3A
On sait que la Clarithromycine inhibe le métabolisme médicamenteux au niveau du CYP3A. Par conséquent, l'administration de Clarithromycine en association avec des médicaments qui sont des substrats connus du CYP3A entraîne une augmentation des taux plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut renforcer et prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables.

La prudence est de mise lors d'une utilisation de Clarithromycine chez les patients traités par un autre médicament dont on sait qu'il s'agit d'un substrat du CYP3A, surtout si ce substrat du CYP3A présente une marge thérapeutique étroite (comme par exemple la carbamazépine) et/ou est très fortement métabolisé par voie de cette enzyme.

Lors d'une prise de Clarithromycine en association avec un des médicaments suivants, on adaptera la dose ou le schéma posologique du médicament en question ou surveillera si possible étroitement sa concentration sérique.

Carbamazépine
L'administration de doses uniques de carbamazépine et de Clarithromycine conduit à des concentrations plasmatiques de carbamazépine plus élevées. Envisager le dosage plasmatique des taux de carbamazépine.

Quinidine, disopyramide
Des cas de torsades de pointe ont été observés lors de l'administration concomitante de Clarithromycine et de quinidine ou disopyramide.
Lors d'une telle administration concomitante, les tracés électrocardiographiques doivent être examinés pour détecter d'éventuels allongements du QTc. Les dosages plasmatiques de ces médicaments doivent être contrôlés durant un traitement par Clarithromycine.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase
Dans des cas rares, une rhabdomyolyse a été observée lors de l'administration concomitante de Clarithromycine et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase comme la lovastatine et la simvastatine.
Une augmentation des taux plasmatiques d'atorvastatine a été mesurée lors de l'administration concomitante d'érythromycine et d'atorvastatine. Aucun rapport n'existe jusqu'à présent pour l'association Clarithromycine et atorvastatine.

Oméprazole
Une augmentation des concentrations plasmatiques d'oméprazole à l'état d'équilibre a été observée après administration combinée de 3× 500 mg de Clarithromycine et de 1× 40 mg d'oméprazole par jour chez des adultes en bonne santé (augmentation de la C_{max} de 30%, de l'AUC_{0-24} de 89% et de la $T_{½}$ de 34%). La valeur moyenne du pH gastrique sur 24 heures était de 5,2 après administration unique d'oméprazole et de 5,7 après administration associant oméprazole et Clarithromycine.

Anticoagulants oraux
Des rapports spontanés indiquent que l'utilisation concomitante de Clarithromycine et d'anticoagulants oraux peut renforcer l'effet des anticoagulants oraux. Le temps de prothrombine doit être soigneusement surveillé chez les patients prenant en même temps de la Clarithromycine et des anticoagulants oraux.

Ranitidine-bismuth-citrate
L'administration associant Clarithromycine et ranitidine-bismuth-citrate a conduit à une augmentation des taux de ranitidine (57%), une augmentation des concentrations minimales de bismuth (48%) et une augmentation des taux de 14-OH Clarithromycine (31%).
Ces effets étaient toutefois sans pertinence clinique.

Théophylline
Une augmentation du taux de théophylline a été observée lors de l'administration simultanée de Clarithromycine et de théophylline.
Le dosage plasmatique de la théophylline doit être pris en considération chez les patients recevant des doses élevées de théophylline.

Toltérodine
La voie de métabolisation primaire de la toltérodine s'effectue au niveau de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Dans un sous-groupe de la population sans CYP2D6, la métabolisation s'effectue essentiellement par voie du CYP3A. Dans cette population, l'inhibition du CYP3A entraîne une augmentation significative des concentrations sériques de toltérodine. Une réduction de la dose de toltérodine peut devenir nécessaire en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A tels que par exemple la Clarithromycine.

Sildénafil, tadalafil, vardénafil
Ces inhibiteurs de la phosphodiestérase sont entièrement ou partiellement métabolisés par voie du CYP3A4, laquelle peut cependant être inhibée par la Clarithromycine administrée de façon concomitante. Une administration concomitante de ces médicaments entraîne probablement une exposition accrue à l'inhibiteur de la phosphodiestérase. Une

réduction de la dose sera considérée pour le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil lors d'une administration concomitante de Clarithromycine.

Benzodiazépines de type triazolam (par exemple alprazolam, midazolam, triazolam)
Lors d'une administration concomitante de midazolam et de comprimés de Clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'AUC du midazolam a augmenté de 2,7 fois après une administration intraveineuse et de 7 fois après une administration orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de Clarithromycine doit être évitée. Lors d'une administration intraveineuse de midazolam au cours du traitement à la Clarithromycine, le patient doit être surveillé étroitement pour que la dose puisse être adaptée au besoin.

Les mêmes mesures de précaution s'appliquent également lors d'une administration d'autres benzodiazépines métabolisées par voie du CYP3A, y compris triazolam et alprazolam. Pour les benzodiazépines non métabolisées par voie du CYP3A (témazépam, térazépam, lorazépam), une interaction avec la Clarithromycine est improbable.

Il existe des rapports post-marketing signalant des interactions et des perturbations du système nerveux central (par exemple somnolence et désorientation) dans le cadre d'une administration concomitante de Clarithromycine et de triazolam. Il est donc recommandé d'observer les patients pour détecter d'éventuels effets pharmacologiques accrus sur le SNC.

Influence d'autres médicaments sur la Clarithromycine
Une influence sur les concentrations plasmatiques de Clarithromycine est connue ou suspectée pour les médicaments suivants. On considérera par conséquent une adaptation de la dose de Clarithromycine ou un traitement alternatif.

Éfavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine
Les inducteurs puissants du système métabolique du cytochrome P450 – par exemple éfavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine – peuvent accélérer la métabolisation de la Clarithromycine et baisser de cette façon le taux plasmatique de Clarithromycine tout en augmentant le taux plasmatique de 14-OH-Clarithromycine (dérivé également microbiologiquement actif). Étant donné que la Clarithromycine et la 14-OH-Clarithromycine n'ont pas la même activité microbiologique contre les différentes bactéries, le succès thérapeutique souhaité peut être compromis par l'administration d'inducteurs des enzymes.

Fluconazole
Chez 21 sujets sains traités au fluconazole 200 mg par jour en association avec de la Clarithromycine 500 mg deux fois par jour, la concentration minimale de Clarithromycine a augmenté de 33% et l'$AUC_{0–12}$ a augmenté de 18%. Les taux de 14-OH Clarithromycine à l'état d'équilibre n'ont pas été significativement modifiés. Un ajustement de la dose de Clarithromycine n'est pas nécessaire.

Ritonavir
Dans une étude pharmacocinétique, un traitement associant 500 mg de Clarithromycine toutes les 12 heures à 200 mg de ritonavir toutes les 8 heures a induit une importante inhibition du métabolisme de la Clarithromycine, se traduisant par des augmentations de la C_{max} de 31%, de la C_{min} de 182% et de l'aire sous la courbe des concentrations sanguines (AUC) de 77%. La formation de 14-OH Clarithromycine a été complètement inhibée.
Toutefois, parce que la marge thérapeutique de la Clarithromycine est large, une diminution de la dose orale à 2× 250 mg ou à 2× 500 mg chez les patients dont la fonction rénale est normale ne devrait pas être nécessaire.
Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la dose de Clarithromycine doit être diminuée de moitié lors d'une clairance de la créatinine située entre 30 et 60 ml/min et diminuée des trois quarts lors d'une clairance de la créatinine <30 ml/min. Les doses de Clarithromycine ne doivent pas dépasser 1 g par jour lors d'administration simultanée avec le ritonavir.

Interactions bidirectionnelles

Itraconazole
Aussi bien la Clarithromycine que l'itraconazole sont des substrats et inhibiteurs du CYP3A et peuvent interagir dans le sens d'une réaction pharmacocinétique bidirectionnelle. La Clarithromycine peut faire augmenter la concentration plasmatique d'itraconazole et vice-versa. Pour détecter les signes éventuels d'effets pharmacologiques accentués ou prolongés, on surveillera étroitement les patients qui prennent à la fois de la Clarithromycine et de l'itraconazole.

Saquinavir
Aussi bien la Clarithromycine que le saquinavir sont des substrats et inhibiteurs du CYP3A et peuvent interagir dans le sens d'une réaction pharmacocinétique bidirectionnelle. L'administration concomitante de Clarithromycine (500 mg 2× par jour) et de saquinavir (capsule de gélatine molle, 1200 mg 3× par jour) chez 12 sujets sains a résulté en une disponibilité systémique (AUC) du saquinavir augmentée à 177% à l'état d'équilibre et à une concentration maximale (C_{max}) du saquinavir augmentée à 187% en comparaison avec le saquinavir en monothérapie. Les valeurs de l'AUC et de la C_{max} de la Clari-

thromycine ont été augmentées d'environ 40% en comparaison avec la Clarithromycine en monothérapie. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire si les deux médicaments sont pris de façon concomitante pour une durée limitée dans le cadre des puissances de dosage et formes galéniques examinées. Les observations faites dans les études d'interactions médicamenteuses avec les capsules de gélatine molle ne sont pas forcément applicables à l'utilisation du saquinavir sous forme de capsules de gélatine rigide. Les observations faites dans les études d'interactions médicamenteuses avec le saquinavir non boosté ne sont pas forcément applicables aux effets obtenus avec l'association saquinavir/ ritonavir. Si le saquinavir est administré en association avec le ritonavir, il faut tenir compte des effets éventuels du ritonavir sur la Clarithromycine (voir la section sur le «Ritonavir»).

Atazanavir

Aussi bien la Clarithromycine que l'atazanavir sont des substrats et inhibiteurs du CYP3A et peuvent interagir dans le sens d'une réaction pharmacocinétique bidirectionnelle. L'administration concomitante de Clarithromycine (500 mg 2× par jour) et d'atazanavir (400 mg 1× par jour) a entraîné un doublement de l'exposition à la Clarithromycine et à une réduction de 70% de l'exposition à la 14(R)-hydroxyClarithromycine, avec une augmentation de 28% de l'AUC de l'atazanavir. En raison de la grande marge thérapeutique de la Clarithromycine, une réduction de la dose ne devrait pas être nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min), la dose de Clarithromycine doit être réduite de 50%. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine <30 ml/min, la dose de Clarithromycine doit être réduite de 75% à l'aide de formes galéniques appropriées (par exemple suspension). La dose journalière maximale de 1 g de Clarithromycine ne doit pas être dépassée lors d'une prise concomitante d'inhibiteurs de la protéase.

Autres

De plus, des interactions se traduisant par une augmentation des taux sériques des substances suivantes ont été signalées:

alfentanil, alprazolam, bromocriptine, ciclosporine, disopyramide, hexobarbital, méthylprednisolone, phénytoïne, rifabutine, tacrolimus, triazolam, acide valproïque, vinblastine.

Colchicine

La Clarithromycine, par inhibition du CYP3A et du transporteur d'efflux de glycoprotéine P (PgP) et par augmentation de l'absorption de la colchicine, accroît la biodisponibilité orale de la colchicine. En particulier dans les cas où une limitation de la fonction rénale limite l'élimination rénale de la colchicine, cela peut entraîner une accumulation toxique de colchicine avec aplasie médullaire, pancytopénie et, dans des cas rares, décès.

Digoxine

La digoxine est probablement un substrat de la glycoprotéine P (PGP, un transporteur d'efflux), la Clarithromycine est un inhibiteur de la PGP. Lors d'une administration concomitante de digoxine et de Clarithromycine, l'inhibition de la PGP peut entraîner une exposition accrue à la digoxine. Des concentrations sériques accrues de digoxine ont été rapportées dans le cadre de la surveillance post-marketing. Chez certains patients, on a constaté des symptômes cliniques évoquant une intoxication à la digoxine, y compris arythmies éventuellement sérieuses, voire mortelles. Les taux sériques de digoxine doivent être soigneusement surveillés chez les patients traités simultanément à la digoxine et à la Clarithromycine.

Interactions théoriquement possibles

Les taux sériques des substances suivantes, administrées en même temps, peuvent être augmentés:

Astémizole

Les interactions entre l'érythromycine et l'astémizole pouvant conduire à un allongement de l'intervalle QT et à des torsades de pointes sont connues. Etant donné la similitude structurelle entre la Clarithromycine et l'érythromycine et leur affinité similaire pour les isoenzymes de la famille CYP3A, un traitement associant astémizole et Clarithromycine n'est pas recommandé.

Midazolam/triazolam

Un traitement par l'érythromycine augmente fortement la concentration plasmatique du midazolam ou du triazolam administrés par voie orale et ralentit leur élimination. En conséquence, l'effet du midazolam ou du triazolam est renforcé et prolongé. Il en va de même en cas d'administration intraveineuse de midazolam. Des rapports spontanés de ce type existent également pour l'association Clarithromycine et triazolam.

Divers

Cilostazol, vinblastine.

Remarque

D'autres interactions avec des médicaments fréquemment utilisés pour le traitement de patients porteurs du VIH n'ont pas été vérifiées mais sont possibles et doivent être prises en compte lors d'un traitement associé.

Grossesse/Allaitement

Les expériences sur l'utilisation de la Clarithromycine pendant la grossesse ne sont pas suffisantes. Des indices issus de l'expérimentation animale suggèrent des effets délétères sur le foetus (effets embryo- et foetotoxiques après administration orale de Clarithromycine). C'est pourquoi Clarithromycine

Labatec i.v. ne doit pas être administré, sauf nécessité absolue. Lorsqu'une grossesse débute pendant un traitement par Clarithromycine Labatec i.v., la patiente doit être informée des dangers potentiels encourus par le foetus (voir «Données précliniques»).

La Clarithromycine est excrétée dans le lait maternel. A la posologie de 250 mg de Clarithromycine 2 fois/jour, la concentration de Clarithromycine y atteint 25% de la concentration sérique, celle de son métabolite, le 14-hydroxy Clarithromycine, atteint 75% de la concentration sérique. C'est pourquoi la mère s'abstiendra d'allaiter pendant le traitement par Clarithromycine Labatec i.v. ainsi qu'un jour après l'arrêt du traitement (risque de colonisation par des levures, diarrhée et possibilité de sensibilisation).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

En raison de ses effets secondaires possibles, ce médicament peut avoir une influence sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines (voir «Effets indésirables»).

Effets indésirables

Effets indésirables de la Clarithromycine i.v. dans les études cliniques.
Dans des études cliniques contrôlées avec la clarythromycine i.v. (études de phase II et III portant sur toutes les indications [n= 312]), les effets indésirables nommés ci-dessous ont été observés chez plus de 1% des patients inclus. Les effets indésirables sont classés dans le tableau ci-dessous par catégorie et par fréquence (en %: très fréquents >10%, fréquents >1% <10%).

Aperçu des effets indésirables observés dans les études cliniques avec la Clarithromycine i.v.

Classes d'organe	Fréquence	Effets secondaires
Troubles du système nerveux	Fréquent	Céphalées (1,3%), modification du goût (3,2%), insomnie (1,3%).
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Nausée (1,9%), diarrhée (4%), douleurs abdominales (0,3%), oesophagite (0,3%), vomissements (0,3%), intolérance gastrique (1,6%), dyspepsie (0,3%).
Troubles de la fonction de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	Fréquent	Prurit (1%).
Troubles généraux et réactions sur le site d'administration	Fréquent	Asthénie (1%).
Laboratoire	Fréquent	Troubles de la fonction hépatique (1,3%).

Effets secondaires observés pendant la surveillance post-marketing ainsi que lors d'études cliniques réalisées après la mise sur le marché pour toutes les formulations contenant de la Clarithromycine.

Des préparations contenant de la Clarithromycine comme substance active sont commercialisées dans différentes compositions et formulations galéniques. Ci-dessous est présentée une liste des effets secondaires constatés lors de la surveillance post-marketing de toutes les formulations et formes de Clarithromycine, y compris des formulations de Clarithromycine à libération retardée. En raison du grand nombre de prescriptions de Clarithromycine dans le monde, il n'est pas possible de déterminer une fréquence précise des effets secondaires existants.
Dans les études cliniques portant sur toutes les formes galéniques du médicament, les effets indésirables les plus fréquents ont concerné surtout les voies digestives (10–20%) ainsi que le goût et l'odorat (1–10%).

Récapitulatif des effets indésirables issus de la surveillance post-marketing

Classes d'organe	Effets secondaires
Troubles du système sanguin et lymphatique	Leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique.
Troubles du système immunitaire	Réactions allergiques allant de urticaire, prurit et manifestations cutanées modérées (1,1%) jusqu'à anaphylaxie et syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (sous Clarithromycine par voie orale).

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (des cas rares ont été rapportés de patients traités simultanément par antidiabétiques oraux ou insuline).
Troubles psychiatriques	Etat d'anxiété, insomnie, cauchemars, confusion, désorientation, hallucinations, psychoses, dépersonnalisation, dépression.
Troubles du système nerveux	Convulsions, obnubilation, vertiges, perte du sens gustatif, perte du sens olfactif, troubles de l'odorat (généralement en association à des troubles du goût), céphalées.
Troubles de l'oreille et du conduit auditif	Acouphène, troubles de l'audition avec perte partielle de l'audition, généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
Troubles cardiaques	Des cas rares d'allongement de l'intervalle QT, de tachycardie ventriculaire et de torsades de pointe ont été observés sous Clarithromycine.
Troubles gastro-intestinaux	Pancréatite, vomissements, glossites, stomatite, muguet, coloration des dents (coloration des dents généralement réversible avec un nettoyage dentaire professionnel), nausée, sensation de lourdeur épigastrique (de type crampe dans des cas rares), selles molles et diarrhée, dyspepsie, troubles du goût ainsi que coloration réversible de la langue (sous traitement associant l'oméprazole). Comme pour d'autres antibiotiques, l'apparition d'une colite pseudo-membraneuse a été rapportée sous Clarithromycine
	(voir «Mises en garde et précautions»).
Troubles hépato-biliaires	Troubles de la fonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques, hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans ictère. L'atteinte hépatique peut être grave et est généralement réversible. Des cas très rares de défaillance hépatique avec issue létale ont été rapportés. En général, ces cas allaient de pair avec une maladie sous-jacente sévère et/ou une comédication. En fonction de la sévérité, un arrêt du traitement par Clarithromycine est nécessaire.
Troubles rénaux et urinaires	Augmentations du BUN et de la créatinine sérique ont été mesurées rarement et principalement sous hautes doses. Un rapport de causalité n'a pas été démontré. Néphrite interstitielle.
Troubles généraux et réactions sur le site d'administration	Sous Clarithromycine i.v., les problèmes les plus souvent signalés (>60%) ont été des irritations locales au point de l'injection, par exemple phlébite, inflammation, douleurs et sensibilité accrue.

Dans le cadre de la surveillance post-marketing, une toxicité liée à la colchicine a été rapportée lors de l'administration concomitante de Clarithromycine et de colchicine; cette toxicité touche particulièrement les patients âgés et les patients insuffisants rénaux. Des cas de décès ont été notifiés pour quelques-uns de ces patients (voir «Interactions»).

Effets indésirables chez les patients traités par hautes doses

Les effets indésirables les plus souvent observés chez les patients traités pendant longtemps par les doses élevées recommandées lors d'infection par

M. avium étaient les suivants: nausée, vomissements, troubles du goût (goût amer), douleurs abdominales, diarrhée, rush, ballonnements, céphalées, constipation, troubles de l'audition avec perte partielle de l'audition, généralement réversibles à l'arrêt du traitement et chez 2–3% des patients élévation des transaminases et valeurs des leucocytes et thrombocytes anormalement basses.
De plus, ont été rarement observés: dyspnée, insomnie, sécheresse buccale et élévation du BUN.

Surdosage

En cas de surdosage, il faut immédiatement arrêter la perfusion et mettre en oeuvre les mesures symptomatiques éventuellement requises.

Comme pour les autres macrolides, ni la dialyse péritonéale ni l'hémodialyse ne semblent modifier les taux sériques de Clarithromycine.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01FA09

Mécanisme d'action

La Clarithromycine (6-O-méthylérythromycine A) est un antibiotique de la famille des macrolides. L'effet antibactérien repose sur une inhibition de la synthèse protéique intracellulaire des bactéries sensibles. La liaison sélective à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens empêche la translocation des acides aminés activés.

Pharmacodynamie

La Clarithromycine possède une activité in vitro et in vivo aussi bien sur les bactéries de référence que sur des isolats cliniques.
Selon la souche testée, la Clarithromycine a une activité bactériostatique ou bactéricide. De même, son métabolite 14-hydroxylé (= 14-OH Clarithromycine), mis en évidence chez l'être humain et les autres primates, a un effet antibactérien et montre une activité contre Haemophilus influenzae supérieure de 1–2 unités de CMI par rapport à la substance mère. Selon le type de la souche de test analysée, la Clarithromycine et son métabolite ont un effet additif, éventuellement synergique. Le métabolite 14 hydroxylé est moins actif que la Clarithromycine sur les mycobactéries non tuberculeuses.

L'antibiotique possède également un effet marqué in vitro contre Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, les espèces de Campylobacter; il est bactéricide sur Helicobacter pylori (effet plus prononcé dans un milieu à pH neutre que dans un milieu acide) et est également actif sur Mycobacterium avium et Mycobacterium leprae.

Le spectre antimicrobien in vitro de la Clarithromycine englobe:

A. Sensible: CMI_{90} ≤2 µg/ml

Bacteroides melaninogenicus, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi*, Campylobacter jejuni, Chlamydia pneumoniae (biovar TWAR), Chlamydia trachomatis, Clostridium perfringens, Helicobacter pylori, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans.

B. Intermédiaire: CMI_{90} 4 µg/ml

Haemophilus influenzae***, Haemophilus parainfluenzae, Mycobacterium avium et intracellulare, Mycobacterium leprae, Staphylococcus aureus**, Staphylococcus epidermidis**.

C. Résistant: CMI_{90} ≥8 µg/ml

Enterobacteriaceae comme E. coli, Salmonella, Klebsiella entre autres, espèces de Pseudomonas, Mycobacterium tuberculosis.

* IC_{50} dans le modèle du hamster: 0,02 µg/ml.

** Critères de sensibilité spéciaux suite à une répartition bifocale (voir sous «Valeurs standards pour l'interprétation»), des souches résistantes sont possibles.

*** Les concentrations critiques pour les macrolides et autres antibiotiques apparentés ont été adaptées de sorte à classer la souche sauvage de H. influenzae parmi les germes de sensibilité intermédiaire.

La sensibilité est généralement déterminée par le test de diffusion selon la technique de Kirby-Bauer avec des bandelettes contenant 15 µg de Clarithromycine. La corrélation entre les diamètres des zones d'inhibition ainsi obtenus et les valeurs CMI obtenues par tests de dilution est la suivante:
Les concentrations critiques suivantes de CMI qui permettent de distinguer entre organismes sensibles et organismes résistants ont été définies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour la Clarithromycine:

Microorganisme	Diamètre du disque d'inhibition (mm)			Comcentration Critique CMI (µg/mL)	
	S	I	R	S (≤)	R(>)
Staphylokokken	> 18	14-17	< 13	1	2
Streptokokken	> 21	17-20	< 16	0.25	0.5
Haemophilus influenzae	> 13	11-12	< 10	1	32
Moraxella Catarrhalis	-	-	-	0.25	0.5

S = Sensibel; I = Intermediär; R = Resistent

La Clarithromycine est utilisée pour l'éradication de H. pylori. Le CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) a défini une CMI ≤0,25 en tant que concentration critique pour les souches sensibles.
Veiller à une éventuelle résistance croisée entre la Clarithromycine et les autres antibiotiques macrolides ainsi qu'avec la lincomycine et la clindamycine (résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines = résistance MLS).

Pharmacocinétique

Il n'y a pas de relation linéaire entre la dose de Clarithromycine et la pharmacocinétique.

Absorption
Chez des volontaires sains qui avaient reçu une dose unique de 500 mg de Clarithromycine i.v., les concentrations sanguines maximales de Clarithromycine et de son métabolite actif (14-OH-Clarithromycine) ont été respectivement de 5,2 et 0,66 µg/ml.

Après administration répétée (500 mg 2 fois par jour), l'état d'équilibre a été atteint au bout de 7 jours, avec des concentrations maximales et minimales respectives de 5,5 et 1,0 µg/ml et de 0,86 et 0,46 µg/ml.

Distribution
A une concentration de 0,45 µg/ml, la Clarithromycine se lie aux protéines plasmatiques à environ 72%; ce taux diminue avec l'augmentation de la concentration. Le volume de distribution est de 286 litres après administration unique et de 176 litres après administrations multiples.

Les études expérimentales et celles menées chez l'homme démontrent la bonne diffusion tissulaire de la Clarithromycine. Les concentrations atteintes dans tous les tissus animaux sont plusieurs fois supérieures aux taux plasmatiques, sauf dans le système nerveux central (chez le singe, les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien représentent environ 5% des concentrations sériques). Chez l'homme, les concentrations maximales de Clarithromycine sont atteintes après 4 heures environ dans le tissu pulmonaire, les amygdales et la muqueuse nasale où elles s'élèvent à respectivement 7 fois, 5,9 fois et 6,2 fois les concentrations sériques.

Dans la muqueuse gastrique et dans les tissus de l'estomac respectivement, la concentration à l'état d'équilibre, deux heures après la prise de 3× 500 mg de Clarithromycine, s'élève à 4,2 et 20,8 µg/g respectivement; lors de l'administration simultanée d'oméprazole, les concentrations s'élèvent à 39,3 et à 24,3 µg/g respectivement.

Les concentrations tissulaires dépassent ainsi les concentrations minimales inhibitrices des germes usuels.

La Clarithromycine s'accumule activement dans les phagocytes jusqu'à un facteur de 9 environ.

Aucune donnée sur le passage à travers le placenta n'est actuellement disponible. La Clarithromycine passe dans le lait maternel.

Métabolisme/Elimination
La Clarithromycine est métabolisée principalement par N-déméthylation et oxydation en position 14 de l'érythronolide. Cette réaction donne naissance à un métabolite également doté d'un effet antibactérien, le 14-hydroxy-R-épimère.

La demi-vie d'élimination dépend de la dose et s'élève, à la dose recommandée après une prise unique, à 3,8 heures et, à l'état d'équilibre, à 6,3 heures. Les demi-vies correspondantes du métabolite actif s'élèvent à 7,3 et 7,9 heures, respectivement.
Les demi-vies d'élimination augmentent parallèlement à la dose. L'élimination rénale est dose-dépendante et s'élève à 20–40% (Q0 = 0,6–0,7).

Cinétique pour certains groupes de patients

Personnes âgées
Les concentrations sanguines maximales et la demi-vie d'élimination sont augmentées, vraisemblablement suite à la diminution de la clairance de la créatinine. Une adaptation posologique n'est généralement pas nécessaire (voir aussi «Posologie/Mode d'emploi»).

Insuffisance hépatique
Aucune modification de la cinétique de la Clarithromycine n'a été observée lors d'atteinte modérée de la fonction hépatique.
Cependant, chez ces malades, les concentrations du métabolite 14-OH étaient généralement légèrement plus basses. Aucune expérience concernant l'insuffisance hépatique grave n'est disponible. Comme la substance est essentiellement éliminée

par le foie, les malades dont la fonction hépatique est gravement perturbée doivent être étroitement surveillés.

Insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale grave, les concentrations sanguines maximales, la demi-vie d'élimination ainsi que l'ASC de la Clarithromycine comme de la 14-OH-Clarithromycine sont accrues. La dose doit donc être divisée par deux pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/minute. La durée du traitement doit être limitée (au maximum 5 jours en i.v.); la durée totale du traitement, i.v. et oral, ne doit pas dépasser 14 jours en cas d'insuffisance rénale (voir aussi le paragraphe «Posologie/Mode d'emploi»).

Données précliniques

Aucun potentiel mutagène de la Clarithromycine n'a été mis en évidence dans le cadre des études *in vitro* et *in vivo*.

Les études de fertilité et de reproduction chez la souris et le singe ont montré un effet délétère de la Clarithromycine.

Lors d'études sur les souris, des fentes palatines sont apparues à une fréquence variable (3–30%) après administration d'une dose 70 fois supérieure à la dose thérapeutique supérieure pour l'être humain (2× 500 mg/jour). Chez le singe, des avortements ont été rapportés, à des posologies nettement toxiques pour la mère.

Remarques particulières

Incompatibilités
A ce jour, aucune étude clinique pertinente n'a été réalisée concernant la compatibilité physique de Clarithromycine Labateci.v. avec d'autres préparations pour administration intraveineuse. C'est pourquoi cette solution ne doit être mélangée à aucun autre médicament sans que leur compatibilité n'ait été auparavant évaluée.

Influence sur les méthodes de diagnostic
Aucun effet de Clarithromycine Labatec i.v. sur les examens à visée diagnostique n'est connu.

Stabilité
N'utiliser le médicament que jusqu'à la date de péremption figurant sur la boîte sous la mention «EXP».

Remarques concernant le stockage
Conserver le médicament à l'abri de la lumière, à température ambiante (15–25 °C) et hors de la portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Préparation de la solution à perfuser
Solution-mère
L'adjonction de 10 ml d'eau stérile pour injection dans le flacon perforable permet d'obtenir la solution-mère, qui contient 50 mg de Clarithromycine/ml. *Attention:* Utiliser exclusivement de l'eau stérile pour préparer la solution-mère. (L'utilisation d'autres solvants, contenant par exemple des conservateurs, risque en effet de provoquer une précipitation.)

La solution-mère peut être conservée 24 heures à température ambiante (15–25 °C) et 48 heures au réfrigérateur (5 °C).

Solution à perfuser
Mélanger la solution-mère (500 mg dans 10 ml eau) avec au moins 250 ml de l'un des solvants suivants:

solution glucosée injectable à 5%;

solution injectable de glucose à 5% et de Ringer-lactate;

solution injectable de Ringer-lactate;

solution injectable de serum physiologique (NaCl) à 0,9%.

Si la solution préparée est conservée à température ambiante (15–25 °C), il faut utiliser dans les 6 heures. En cas de conservation à 5 °C, la solution à perfuser peut être conservée pendant 48 heures.

Pour des raisons d'ordre microbiologique, la solution prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement après sa dilution/ reconstitution. En cas d'impossibilité de satisfaire à cette exigence, les conditions de stockage et délais d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser normalement 24 heures à la température de 2-8°C, excepté si la dilution/ reconstitution a lieu dans des conditions strictes d'asepsie contrôlées.

Numéro d'autorisation
59480 (Swissmedic).

Présentation

Clarithromycine Labatec i.v. substance. sèche 500 mg: flacon perforable (10 mL) 1 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Mai 2009.